

双歧杆菌三联活菌辅助 XELOX 方案 对结直肠癌术后抗肿瘤免疫应答和肿瘤标志物的影响

迪米拉·阿里根¹, 帕尔哈提·阿布都热衣木¹, 张丽博²

1. 新疆医科大学第六附属医院普外科, 新疆 乌鲁木齐 830002;

2. 新疆医科大学第六附属医院创伤骨科, 新疆 乌鲁木齐 830002

摘要: **目的** 观察双歧杆菌三联活菌胶囊辅助草酸铂联合卡培他滨(XELOX)化疗方案对结直肠癌术后抗肿瘤免疫应答、血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 724(CA724)水平及毒性不良反应的影响。**方法** 回顾性选取 2017 年 1 月至 12 月收治的 112 例结直肠癌患者作为观察对象,所有患者均接受手术治疗。以术后给予 XELOX 化疗方案治疗(21 d 为 1 个化疗周期,共 2 个周期)的 56 例为对照组,以在相同化疗方案治疗基础上给予双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗的 56 例为观察组。检测并比较反映患者抗肿瘤免疫应答情况的两组细胞免疫功能指标、血清 CEA、CA199、CA724 水平及毒性不良反应发生情况。**结果** 2 个化疗周期结束后,观察组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于对照组,CD8⁺ 水平低于对照组(*P* 均 < 0.05);血清 CEA、CA199、CA724 水平低于对照组(*P* 均 < 0.05)。治疗过程中,观察组 I ~ II 度白细胞减少症、I ~ II 度胃肠道反应和 I ~ II 度肝功能损害等毒性不良反应发生率低于对照组(*P* 均 < 0.05),其他不良反应发生率组间比较无统计学差异(*P* 均 > 0.05)。**结论** 对于接受 XELOX 方案治疗的结直肠癌术后患者,双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗有助于增强抗肿瘤免疫应答,降低血清 CEA、CA199、CA724 水平,并减少毒性不良反应的发生。

关键词: 结直肠癌; 双歧杆菌三联活菌; 草酸铂联合卡培他滨; 抗肿瘤免疫应答; 细胞免疫功能; 癌胚抗原; 糖类抗原 199; 糖类抗原 724; 毒性不良反应

中图分类号: R 735.3 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)04-0516-04

Effect of Bifidobacterium triple viable bacteria capsule assisting XELOX regimen on anti-tumor immune response and tumor markers after colorectal cancer surgery

DIMILA · Aligen*, PAERHATI · Abudureyimu, ZHANG Li-bo

*Department of General Surgery, The Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830002, China

Corresponding author: PAERHATI · Abudureyimu, E-mail: kaptar007@sina.com

Abstract: **Objective** To observe the influences of adjuvant therapy of bifidobacterium triple viable bacteria capsule on anti-tumor immune response, serum levels of serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199), carbohydrate antigen 724 (CA724) and toxicity and adverse reactions in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) chemotherapy regimen after surgery. **Methods** A total of 112 patients with colorectal cancer receiving surgical treatment from January to December 2017 were retrospectively selected as the observation objects, and 56 patients treated with XELOX chemotherapy regimen after operation were taken as control group, while 56 patients treated with Bifidobacterium triple viable bacteria capsule adjuvant therapy on the basis of the same chemotherapy regimen were taken as observation group. The indicators of cellular immune function, serum levels of CEA, CA199 and CA724 and the occurrence of toxic adverse reactions were observed and compared between two groups. **Results** After 2 cycles of chemotherapy, the levels of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ increased, the level of CD8⁺ decreased, as well as the serum levels of CEA, CA199 and CA724 decreased in observation group compared with control group (all *P* < 0.05). During the course of treatment, the incidences of grade I - II leucopenia, grade I - II gastrointestinal reactions and grade I - II hepatic dysfunction in observation group were statistically lower than those in control group (all *P* < 0.05), and there were no

statistical differences in the incidence of other adverse reactions between two groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** For colorectal cancer patients receiving XELOX regimen after surgery, adjuvant therapy of Bifidobacterium triple viable bacteria capsule is helpful to enhance the anti-tumor immune response, reduce the serum CEA, CA199, CA724 levels and toxic adverse reactions.

Key words: Colorectal cancer; Bifidobacterium triple viable bacteria; Oxaliplatin plus capecitabine; Antitumor immune response; Cellular immune function; Carcinoembryonic antigen; Carbohydrate antigen 199; Carbohydrate antigen 724; Toxic side effects

Fund program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2016D01C217)

结直肠癌是临床常见的消化系统肿瘤,发病率呈上升趋势,恶性程度高^[1]。目前,手术切除肿瘤病灶及术后化疗在结直肠癌中的临床疗效已经得到充分肯定^[2]。其中草酸铂+卡培他滨的 XELOX 方案是结直肠癌术后患者常用的化疗方案之一,能够有效改善患者临床症状、降低肿瘤标志物水平及延长生存期^[3-4]。但是,化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时,也会不同程度损害正常组织细胞而出现毒性不良反应^[5]。而且,手术创伤及化疗药物等因素还会影响肿瘤患者的抗肿瘤免疫功能,抑制机体的免疫应答,不利于疾病预后^[6]。因此,对于接受 XELOX 方案治疗的结直肠癌术后患者,如何增强抗肿瘤免疫应答水平、减少毒性不良反应发生具有重要意义。研究表明,结直肠癌术后患者存在肠道菌群紊乱,降低机体免疫力,为益生菌应用于结肠癌术后提供了一定的理论依据。本研究应用双歧杆菌三联活菌胶囊辅助 XELOX 方案治疗在结直肠癌术后患者中取得了较好效果,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 观察对象 回顾性选取 2017 年 1 月至 12 月于我院接受治疗的 112 例结直肠癌患者作为观察对象,所有患者均接受手术治疗,均经病理学确诊为结直肠癌,并排除合并感染、血液系统疾病、免疫系统疾病、糖尿病、近期应用影响免疫功能药物、微生态制剂、严重心肺、肝肾功能不全、生存期 < 3 个月等患者。以术后给予 XELOX 化疗方案治疗的 56 例为对照组,在相同化疗方案治疗基础上给予双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗的 56 例为观察组。对照组男 31 例,女 25 例;年龄 52 ~ 74 (63.5 ± 8.7) 岁;肿瘤部位:结肠癌 30 例,直肠癌 26 例;TNM 分期:Ⅱ期 32 例,Ⅲ期 24 例;手术方式:腹腔镜手术 47 例,开腹手术 9 例。观察组男 29 例,女 27 例;年龄 53 ~ 76 (64.2 ± 9.5) 岁;肿瘤部位:结肠癌 32 例,直肠癌 24 例;TNM 分期:Ⅱ期 28 例,Ⅲ期 28 例;手术方式:腹腔镜手术 49 例,开腹手术 7 例。两组结直肠癌患者上述基线资料比较无统计学差异(P 均 > 0.05),具有可比性。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均接受手术治疗。术后,对照组给予草酸铂联合卡培他滨(XELOX)化疗方案:草酸铂(山东齐鲁制药,批号:1616090710213) 130 mg/m² + 5% 葡萄糖注射液 500 ml 静脉滴注,1 次/d,第 1 天静脉滴注;卡培他滨(上海罗氏制药,批号:SH2608) 800 mg/m²,口服,2 次/d,第 1 ~ 14 天口服。观察组在相同化疗方案治疗基础上给予双歧三联活菌胶囊(上海信谊药厂,批号:04820161227) 辅助治疗:双歧三联活菌胶囊 0.63 g,口服,3 次/d。两组均 21 d 重复 1 次为 1 个周期,连续应用 2 个周期。

1.2.2 观察指标 2 个化疗周期治疗结束后,进行相关指标观察。分别于治疗前和治疗后抽取患者静脉血,采用流式细胞仪检测比较反映细胞免疫功能的 T 淋巴细胞亚群水平,包括 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺。于治疗前和治疗后抽取患者静脉血,分离血清,采用 ELISA 法检测比较组间血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 724(CA724)水平,试剂盒均购于上海恒远生物科技。并在治疗过程中观察比较毒性不良反应发生情况。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验和配对 t 检验进行组间和组内比较;计数资料以频数(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞免疫功能指标比较 2 个化疗周期治疗结束后,细胞免疫功能指标显示,两组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平较治疗前降低,CD8⁺ 水平较治疗前升高(除观察组),且观察组治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于对照组,CD8⁺ 水平低于对照组(P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 血清 CEA、CA199、CA724 水平比较 治疗前血清 CEA、CA199、CA724 水平两组间比较无统计学差异(P 均 > 0.05),治疗后两组较治疗前均降低(P 均 < 0.05);且观察组治疗后明显低于对照组(P 均 < 0.05)。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后细胞免疫功能指标比较

(n=56, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	治疗前	31.57 ± 2.23	26.13 ± 2.45	1.23 ± 0.15
	治疗后	25.16 ± 2.12 ^a	29.11 ± 3.06 ^a	0.95 ± 0.11 ^a
观察组	治疗前	31.92 ± 2.51	26.48 ± 2.27	1.26 ± 0.17
	治疗后	29.12 ± 2.49 ^{ab}	27.41 ± 3.21 ^b	1.08 ± 0.09 ^{ab}

注:与本组治疗前相比,^aP<0.05;与对照组相比,^bP<0.05。表 2 两组患者治疗前后血清 CEA、CA199、CA724 水平比较 (n=56, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CEA(μg/L)	CA199(U/ml)	CA724(U/ml)
对照组	治疗前	12.62 ± 6.56	57.76 ± 29.12	9.46 ± 3.85
	治疗后	8.18 ± 2.69 ^a	30.04 ± 14.52 ^a	6.46 ± 1.74 ^a
观察组	治疗前	13.33 ± 6.37	59.15 ± 32.03	9.84 ± 3.23
	治疗后	6.11 ± 2.15 ^{ab}	22.26 ± 13.17 ^{ab}	4.73 ± 1.56 ^{ab}

注:与本组治疗前相比,^aP<0.05;与对照组相比,^bP<0.05。

表 3 两组患者毒性不良反应比较 [n=56, 例(%)]

毒性不良反应	I ~ II 度		III ~ IV 度	
	对照组	观察组	对照组	观察组
白细胞减少症	20(35.7)	10(17.9) ^a	3(5.4)	1(1.8)
血小板减少	16(28.6)	14(25.0)	3(5.4)	2(3.6)
贫血	13(23.2)	11(19.6)	2(3.6)	1(1.8)
胃肠道反应	26(46.4)	15(26.8) ^a	4(7.1)	2(3.6)
肝功能损害	14(25.0)	6(10.7) ^a	2(3.6)	1(1.8)

注:与对照组相比,^aP<0.05。

2.3 毒性不良反应比较 治疗过程中,观察组 I ~ II 度白细胞减少症、I ~ II 度胃肠道反应和 I ~ II 度肝功能损害等毒性不良反应发生率低于对照组(P 均 < 0.05),其他不良反应发生率组间比较无统计学差异(P 均 > 0.05)。见表 3。

3 讨论

目前,手术切除肿瘤病灶是结直肠癌的重要治疗方法^[7]。而术后应用化疗药物治疗能够降低肿瘤术后复发率,进一步改善疾病预后^[8-9]。XELOX 方案是以草酸铂和卡培他滨组合的化疗方案,结直肠癌对其较为敏感,应用方便,安全性好,在结直肠癌患者中常用^[10-11]。但是,手术及化疗会给肿瘤患者机体的抗肿瘤免疫应答带来负面影响,并出现毒性不良反应,对疾病治疗不利^[12-13]。因此,对于接受 XELOX 方案治疗的结直肠癌术后患者,如何增强抗肿瘤免疫应答水平和减少毒性不良反应发生一直是临床上关注的热点问题。

细胞免疫是机体抗肿瘤免疫应答的主要免疫机制,而手术是一种强烈的应激原,会使机体发生应激反应,对细胞免疫功能影响较大,可能造成继发性免疫功能缺陷,表现为 CD4⁺ 水平降低,CD8⁺ 水平升高,导致疾病预后不良^[14]。而且,结直肠癌患者肠道

菌群可出现微生态失衡,双歧杆菌、乳杆菌等益生菌含量减少,大肠杆菌、肠球菌等致病菌大量繁殖,损害肠道黏膜屏障功能,使机体免疫应答进一步受到抑制^[15]。因此,应用微生态制剂可能会通过调节肠道菌群改善结直肠癌术后患者抗肿瘤免疫应答水平。双歧杆菌三联活菌胶囊是含有长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌的微生态制剂,通过外源性补充益生菌,能够重建术后肠道菌群平衡,减轻手术带来的炎症反应,改善营养状况,保护肠黏膜屏障功能,提高机体免疫力^[16-17]。但关于双歧三联活菌胶囊在接受 XELOX 方案治疗的结直肠癌术后患者中应用的研究报道较少。本研究结直肠癌术后患者在 XELOX 化疗的基础上应用双歧三联活菌胶囊辅助治疗后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于未用双歧三联活菌的对照组,CD8⁺ 水平低于对照组,提示三联活菌胶囊能够改善结直肠癌术后患者的细胞免疫功能,在增强其抗肿瘤免疫应答水平方面具有优势,这主要与该微生态制剂可通过调节肠道菌群保证肠黏膜屏障功能完整性的作用有关。

结直肠癌发生发展过程中,机体可产生和分泌多种肿瘤标志物进入血液,导致血清肿瘤标志物水平升高,且与疾病临床分期和预后密切相关^[18-19]。CEA、CA199 和 CA724 是研究较多的与结直肠癌相关的肿瘤标志物,其水平在结直肠癌患者中明显升高,并随疾病的有效治疗而降低,且与肿瘤临床分期、转移、复发和预后相关^[20-22]。因此,动态监测上述血清肿瘤标志物水平在结直肠癌治疗和预后评估中具有重要意义。本研究中,与对照组相比,加用双歧三联活菌胶囊的观察组患者治疗后血清 CEA、CA199 和 CA724 水平降低,提示双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗能有效促进结直肠癌术后患者血清 CEA、CA199 和 CA724 水平的降低,进一步表明该微生态制剂能够增强 XELOX 方案的抗肿瘤疗效。

化疗药物治疗肿瘤过程中,减少毒性不良反应的发生是关注的一个重点问题。XELOX 方案是结直肠癌患者常用的化疗方案,安全性好,但仍然不可避免地会出现白细胞减少症、肝功能损害等毒性不良反应。本研究中,与术后单用 XELOX 的对照组相比,加用双歧三联活菌胶囊的观察组患者治疗过程中 I ~ II 度白细胞减少症、I ~ II 度胃肠道反应和 I ~ II 度肝功能损害等毒性不良反应发生率降低,提示双歧三联活菌胶囊组能够在一定程度上减少 XELOX 方案治疗过程中的毒性不良反应。

综上所述,对于接受 XELOX 方案治疗的结直肠癌术后患者,双歧杆菌三联活菌胶囊辅助治疗有助于

增强抗肿瘤免疫应答水平,降低血清 CEA、CA199、CA724 水平,并减少毒性不良反应的发生。

参考文献

- [1] Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force[J]. JAMA, 2016, 315(23): 2576-2594.
- [2] 任宏涛, 王中卫, 王亚利, 等. 苦参碱对结肠癌患者术后化疗减毒增效及增强免疫力的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(27): 3066-3068.
- [3] 万晓龙, 郑彩霞, 王亚利, 等. 消癌平注射液联合 XELOX 方案化疗对晚期结肠癌患者近期增效减毒作用[J]. 中国临床研究, 2018, 31(8): 70-72.
- [4] 程剑, 李春梅, 肖龙生. 复方苦参注射液联合格拉司琼预防老年晚期结肠癌 XELOX 方案化疗消化道不良反应的临床研究[J]. 天津药学, 2017, 29(6): 35-36.
- [5] 李安. 艾迪注射液联合 FOLFOX4 化疗对晚期结肠癌患者肿瘤干细胞特性及抗肿瘤免疫应答的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(8): 1113-1116.
- [6] 郭桂元, 黄子成, 林婵婵, 等. 结肠癌根治术后肠道菌群及益生菌干预对结肠癌预后的影响[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(23): 2293-2298.
- [7] 刘萍, 李云峰, 蔡昕怡, 等. 腔镜与开腹手术治疗老年结肠癌手术效果及术后并发症[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(9): 1401-1403.
- [8] 秦琼, 杨林, 孙永琨, 等. 老年结肠癌患者根治术后辅助化疗疗效及影响预后的多因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(3): 296-300.
- [9] 许国玺, 刘维波, 王灿阳, 等. 有氧运动对结肠癌术后辅助化疗患者癌因性疲乏及生活质量的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(14): 2259-2261.
- [10] 谢甲贝, 贾长河, 袁媛, 等. 博尔宁胶囊联合 XELOX 方案治疗结肠癌术后的临床疗效[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(12): 1110-1114.
- [11] 张翔, 杨觅, 胡静, 等. XELOX 方案与 FOLFOX 方案术后辅助治疗结肠直肠癌的疗效及副反应比较[J]. 贵州医药, 2017, 41(10): 1051-1052.
- [12] 魏哲威, 张常华, 余捷, 等. 含奥沙利铂辅助化疗方案治疗结肠癌可切除肝转移的预后分析[J]. 热带医学杂志, 2018, 18(9): 32-35, 57.
- [13] 冯勤梅, 狄文. 化疗对肿瘤免疫功能影响的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2009, 36(6): 462-464.
- [14] 李红菊, 毛池容. 晚期胃癌患者化疗后焦虑情绪对抗肿瘤免疫应答、肿瘤负荷的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(9): 1237-1240.
- [15] 郭世奎, 王昆华, 包维民, 等. 手术处理对结肠癌患者肠道菌群变化的临床研究[J]. 结直肠肛门外科, 2010, 16(4): 201-206.
- [16] 王梦华. 双歧杆菌三联活菌胶囊对胆囊切除术后腹泻患者肠道菌群及 sIgA 水平的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(10): 1166-1168.
- [17] 瞿丛新. 双歧杆菌三联活菌胶囊预防乳腺癌患者化疗后肠道菌群失调症的应用研究[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(6): 704-706.
- [18] 韩茜, 李五生, 陈卫东, 等. 替吉奥联合健脾丸对老年结肠癌转移患者血清肿瘤标志物、COX-2 及 MMP-2 水平影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(11): 2734-2737.
- [19] 杨晓云, 刘蕊. 联合检测血清 25 羟基维生素 D 及肿瘤标志物在结肠癌诊断中的应用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2016, 22(5): 445-449.
- [20] 宋培栋, 翟根成. 联合检测血清肿瘤标志物 CEA、CA199、CA242 及 CA724 在结肠癌诊断中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(7): 1279-1281.
- [21] 俞雷来. CEA、CA19-9 水平与晚期结肠癌化疗预后的关系[J]. 中华全科医学, 2017, 15(5): 905-907.
- [22] 邱绪文, 王祖斌. 血清 CEA、CA199、CA724、CA242 与结肠癌关系的临床研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(4): 326-327.

收稿日期: 2018-08-09 修回日期: 2018-09-03 编辑: 王国品